

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.23.006

• 临床研究 •

腺苷脱氨酶及同工酶对自身免疫病诊断和病情监测的作用*

马海航 邵赵伟 赵冠华 刘冲 林芳 张惠中[△]

(空军军医大学第二附属医院检验科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:检测腺苷脱氨酶(ADA)及其同工酶在自身免疫病患者血清中的变化,探讨其诊断和病情监测作用。**方法:**收集 70 例系统性红斑狼疮(SLE)、114 例类风湿性关节炎(RA)、55 例强直性脊柱炎(AS)、及其年龄性别对应的健康血清标本。测定血清总 ADA(tADA)、ADA1 及 ADA2 活性。ROC 曲线分析其诊断价值。**结果:**与健康对照相比,ADA 活性在 SLE 患者血清中显著升高[tADA:15(12,20)vs 8(7,10)U/L;ADA1:3.5(2,5)vs 3(2,3)U/L;ADA2:11(8,15)vs 6(5,7)U/L; $P<0.01$]。与健康对照相比,RA 患者血清中 tADA 和 ADA1 活性无显著变化($P>0.05$),ADA2 活性水平升高[8(5.25,10)vs 7(5,9)U/L, $P<0.05$];与健康对照相比,AS 患者血清中 tADA 和 ADA1 活性无显著变化($P>0.05$),ADA2 活性升高[7(5,9)vs 6(5,7)U/L, $P<0.05$]。ROC 分析显示 tADA 及 ADA2 对 SLE 具有较好诊断价值(tADA:88.6%特异性、77.1%敏感性;ADA2:92.9%特异性、68.6%敏感性)。ADA 活性对 RA 及 AS 患者无诊断价值。spearman 相关性分析显示,tADA 活性与 SLE 患者疾病活动度有一定正相关性($r=0.303, P=0.011$)。**结论:**血清 tADA 活性检测可作为 SLE 辅助诊断和病情监测指标。

关键词:腺苷脱氨酶;系统性红斑狼疮;类风湿性关节炎;强直性脊柱炎

中图分类号:R593.2;R446.11 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)23-4427-05

Effects of Adenosine Deaminase and Isozyme on Diagnosis and Disease Activity in Patients with Autoimmune Diseases*

MA Hai-hang, GAO Zhao-wei, ZHAO Guan-hua, LIU Chong, LIN Fang, ZHANG Hui-zhong[△]

(Department of Clinical Laboratories, The Second Affiliated Hospital, AirForce Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes and diagnostic value of serum adenosine deaminase (ADA) and its isoenzymes in serum of patients with autoimmune diseases. **Methods:** Patients with systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) patients and ankylosing spondylitis (AS) were included in this study. Serum ADA activity were detected in 70 SLE, 114 RA, 55 AS and their sex & age matched healthy controls. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to evaluate the diagnostic performance of serum ADA activity. **Results:** Compared with healthy controls, ADA activity was significantly increased in the serum of SLE patients (tADA activity: 15 (12,20) vs 8 (7,10) U/L. ADA1 activity: 3.5 (2,5) vs 3 (2,3) U/L; ADA2 activity: 11 (8,15) vs 6 (5,7) U/L; $P<0.01$). Compared with the healthy controls, serum ADA2 activity were increased in RA patients(8 (5.25,10) vs 7 (5,9) U/L, $P<0.05$), while there was no significant change in serum tADA and ADA1 activity in RA patients ($P>0.05$). And moreover, serum ADA2 activity was increased in AS patients (7 (5,9) vs 6 (5,7) U/L, $P<0.05$), while there were no significant change in serum tADA and ADA1 activity in AS patients ($P>0.05$). ROC analysis showed that tADA and ADA2 activity could be used in diagnosing SLE (tADA: 88.6% specificity, 77.1% sensitivity; ADA2:92.9% specificity, 68.6% sensitivity). Spearman correlation analysis showed that serum tADA activity was positively correlated with disease activity (SLEDAI) in SLE patients ($r=0.303, P=0.011$). **Conclusion:** Serum tADA activity can be used as a potential diagnostic and monitoring marker for SLE patients.

Key words: Adenosine deaminase; Systemic lupus erythematosus; Rheumatoid arthritis; Ankylosing spondylitis

Chinese Library Classification (CLC): R593.2; R446.11 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)23-4427-05

前言

腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 是嘌呤核苷酸代谢过程中一种关键酶,结构为特异性识别双链 RNA(dsRNA)^[1],

能够在机体内催化腺苷和脱氧腺苷的脱氨基,其催化反应不可逆^[2]。ADA 主要存在于胸腺、脾和淋巴组织等处^[3],对免疫系统的发育、成熟,以及免疫细胞活性具有重要的调节作用。ADA 基因缺陷会造成人体重症免疫缺陷综合征。目前发现 ADA 有

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81702732)

作者简介:马海航(1990-),男,硕士研究生,检验技师,研究方向:临床检验诊断,电话:18810961027, E-mail: mhhang1990@163.com

[△] 通讯作者:张惠中,男,博士生导师,教授,主要研究方向:临床检验诊断, E-mail: huizz328@163.com

(收稿日期:2020-03-16 接受日期:2020-04-12)

两种同工酶:ADA1 和 ADA2,由不同基因所编码,分别具有不同的分子量和动力学性质。

自身免疫性疾病,是机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的一种疾病^[4]。自身免疫性疾病临床表型多样,可将自身免疫性疾病分为全身性(或系统性)和器官特异性两类,系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征等疾病,属于全身性自身免疫病;而 I 型糖尿病、炎症性肠病、多发性硬化、自身免疫性肝炎等疾病,则属于器官特异性自身免疫病。自身免疫性疾病致病机制复杂,免疫稳态失衡是发生发展的关键因素。由于 ADA 对机体免疫调节具有重要作用,因此 ADA 活性异常可能与自身免疫性疾病的发生、发展密切相关^[5]。本文就 ADA 及其同工酶在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎患者血清中的变化及其意义,作详细讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016 年 2 月 -2017 年 5 月唐都医院风湿免疫科确诊的系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)患者。选择性别年龄相对应的体检健康人作为对照组。所有血液样本均在采集后一周内进行 ADA 活性检测。纳入标准:已经确诊的系统性红斑狼疮患者(1997 年美国风湿病学会修订版系统性红斑狼疮诊断标准^[6])、类风湿关节炎患者(符合 2010 年 ACR/EULAR 关于 RA 新的分类标准^[7])、及强直性脊柱炎的患者(符合 2010 年中华医学分会风湿病学会强直性脊柱炎诊断标准^[8]);对照标准:门诊正常体检者(生化、免疫、血常规均未发现明显异常;性别、年龄与患者相匹配)。排除标准:诊断不清或者尚未明确者,严重溶血脂血。

1.2 方法

1.2.1 收集方法 血液采集后,于 24 小时内分离出血清,置于 4℃ 冰箱保存。

1.2.2 检测方法 总 ADA(tADA)活性测定:采用 ADA 偶联嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)和黄嘌呤氧化酶(XOD)法,利用全自动生化分析仪进行测定,活性单位用 U/L 表示。同工酶活性测定:加入 0.1 mM 的 ADA1 活性抑制剂[红 -9-(2- 羟基 -3- 壬烷基)腺嘌呤(EHNA)]至血清中,然后测得的 ADA 活性即为 ADA2 活性,血清 tADA 活性减去 ADA2 活性即得到 ADA1 活性。

1.3 试剂仪器

仪器:日立 7600-110 全自动生化分析仪,试剂:四川迈克生物科技股份有限公司腺苷脱氨酶测定试剂盒(许可证号:川食药监械生产许(2012)第 0038 号)。

1.4 统计学处理

统计分析采用 SPSS 软件 13.0, 计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验进行分析。血清 ADA 与疾病活动度指标间相关性采用 Spearman 等级相关分析。血清 ADA 与疾病诊断的特异性和敏感性采用受试者工作曲线(ROC)分析。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 患者血清 ADA 活性变化

收集符合条件的 SLE 患者(10 例男性;60 例女性)和健康对照组(10 例男性;60 例女性)血清各 70 例,各组人群血清中 ADA 及其同工酶活性如表 1 所示。与健康对照相比,SLE 患者血清中 tADA 活性及同工酶活性均升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 SLE 患者血清 ADA 及其同工酶活性

Table 1 Serum ADA and its isoenzyme activity in SLE patients

	SLE	Control	Z	P
Age $M(P_{25}, P_{75})$	35(26.75, 49)	34.5(26, 47)	-0.315	0.753
tADA $M(P_{25}, P_{75})$	15(12, 20)	8(7,10)	-7.732	0.000
ADA1 $M(P_{25}, P_{75})$	3.5(2, 5)	3(2, 3)	-4.105	0.000
ADA2 $M(P_{25}, P_{75})$	11(8, 15)	6(5, 7)	-7.423	0.000

2.2 RA 患者血清中 ADA 活性变化

收集符合条件的 RA 患者(34 例男性;110 例女性)和健康对照组(34 例男性;110 例女性)各 144 例,各组人群血清中 ADA 及其同工酶活性如表 2 所示。与健康对照相比,RA 患者

血清中 ADA2 活性水平有所升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 tADA 及 ADA1 活性无显著差异($P > 0.05$)。

2.3 AS 患者血清中 ADA 活性变化

收集符合条件的 AS 患者(45 例男性;10 例女性)和健康

表 2 RA 患者血清 ADA 及其同工酶活性

Table 2 Serum ADA and its isoenzyme activity in RA patients

	RA	Control	Z	P
Age $M(P_{25}, P_{75})$	55.50(47, 66)	57(46.25, 64)	-0.127	0.899
tADA $M(P_{25}, P_{75})$	10(8, 13)	10(8, 11.75)	-1.535	0.125
ADA1 $M(P_{25}, P_{75})$	3(2, 3.75)	3(2, 4)	-0.924	0.355
ADA2 $M(P_{25}, P_{75})$	8(5.25, 10)	7(5, 9)	-2.670	0.008

对照组(45 例男性;10 例女性)各 55 例,各组人群血清中 ADA 及其同工酶活性如表 3 所示。与健康对照相比,AS 患者血清中 ADA2 活性平均水平有所升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而 tADA 及 ADA1 活性无显著差异($P>0.05$)。

表 3 AS 患者血清 ADA 及其同工酶活性
Table 3 Serum ADA and its isoenzyme activity in AS patients

	AS	Control	Z	P
Age M(P_{25} , P_{75})	29(21,42)	30(23, 41)	-0.374	0.708
tADA M(P_{25} , P_{75})	9(7,12)	9(8, 10)	-1.546	0.122
ADA1 M(P_{25} , P_{75})	3(2,4)	3(2, 4)	-0.569	0.569
ADA2 M(P_{25} , P_{75})	7(5,9)	6(5, 7)	-2.669	0.008

2.4 ADA 活性对 SLE 患者的诊断价值 值(表 4),结果显示血清 tADA 及 ADA2 活性对 SLE 患者具有利用 ROC 曲线分析血清 ADA 活性对 SLE 患者的诊断价值较好的诊断特异性和敏感性。

表 4 ROC 曲线分析 ADA 及其同工酶对 SLE 的诊断
Table 4 ROC curve analysis of ADA and its isozyme for diagnosis of SLE

	Cutoff	Youden index	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI	P
tADA	11.5	0.657	0.771	0.886	0.877	0.819-0.936	0.000
ADA1	3.5	0.371	0.500	0.871	0.697	0.609-0.784	0.000
ADA2	9.5	0.614	0.686	0.929	0.862	0.799-0.926	0.000

2.5 ADA 活性对 RA 患者的诊断价值 值(表 5),结果显示血清 tADA、ADA1 及 ADA2 活性对 RA 无利用 ROC 曲线分析血清 ADA 活性对 RA 患者的诊断价值诊断价值。

表 5 ROC 曲线分析 ADA 及其同工酶对 RA 的诊断
Table 5 ROC curve analysis of ADA and its isozyme for diagnosis of RA

	Cutoff	Youden index	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI	P
tADA	11.5	0.139	0.389	0.750	0.552	0.485-0.619	0.127
ADA1	5.5	0.035	0.056	0.979	0.470	0.403-0.536	0.372
ADA2	9.5	0.188	0.333	0.854	0.590	0.525-0.656	0.008

2.6 ADA 活性对 AS 患者的诊断价值 值(表 6),结果显示 tADA、ADA1 和 ADA2 对 AS 的诊断价值利用 ROC 曲线分析血清 ADA 活性对 RA 患者的诊断价值较低。

表 6 ROC 曲线分析 ADA 及其同工酶对 AS 的诊断
Table 6 ROC curve analysis of ADA and its isozyme for diagnosis of AS

	Cutoff	Youden Index	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI	P
tADA	11.5	0.236	0.309	0.927	0.585	0.476-0.693	0.125
ADA1	1.5	0.073	0.873	0.200	0.469	0.360-0.579	0.580
ADA2	7.5	0.255	0.436	0.818	0.646	0.542-0.750	0.008

2.7 血清 ADA 活性与 SLE 疾病活动度的相关性

利用 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分标准,区分 SLE 患者病情(0~4 分病情基本无活动,5~9 分轻度活动,10~14 分中度活动, ≥ 15 分重度活动)。tADA 活性随病情严重程度呈升高趋势(表 7)。Spearman 相关性分析显示,血清 tADA 活性与 SLE 患者疾病活动度呈现正相关性(图 1; $P=0.011$)。

3 讨论

腺苷是一种内源性的嘌呤信号分子,在机体微环境中发挥

着免疫抑制作用^[9-11]。研究发现,腺苷可作为免疫系统的 "alarm signal"^[12],当机体发生过激的炎症反应时,机体细胞便释放大量的 ATP 到微环境中。ATP 经一系列级联的酶促反应后,水解生成腺苷,使机体微环境中的腺苷浓度升高。高浓度的腺苷,可通过激活 T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞及 NK 细胞等免疫细胞表面的腺苷受体,抑制机体免疫反应^[13-16]。因此机体微环境中的腺苷浓度对于机体的免疫稳态调节至关重要。ADA 对腺苷浓度具有负调控作用,ADA 催化腺苷的水解反应,从而解除高浓度腺苷的免疫抑制效应,对免疫细胞发育、分化成熟、免疫活性

表 7 SLE 患者 DAI 积分分类的血清 ADA 及其同工酶活性均值

Table 7 Mean value of serum ADA and its isoenzyme activity classified by DAI score in patients with SLE

	SLEDAI 0-4(n=12)	SLEDAI 5-9(n=29)	SLEDAI 10-14(n=22)	SLEDAI ≥15(n=7)
tADA M(P ₂₅ , P ₇₅)	12(9.25, 16.5)	14(12,20)	16(12,20)	16(14,20)
ADA1 M(P ₂₅ , P ₇₅)	3(2, 4)	3(2.5, 5)	3(2, 4.5)	6(4, 10)
ADA2 M(P ₂₅ , P ₇₅)	9.5(6.25,14.75)	11(8.5,14.5)	12.5(9,16)	12(10,20)

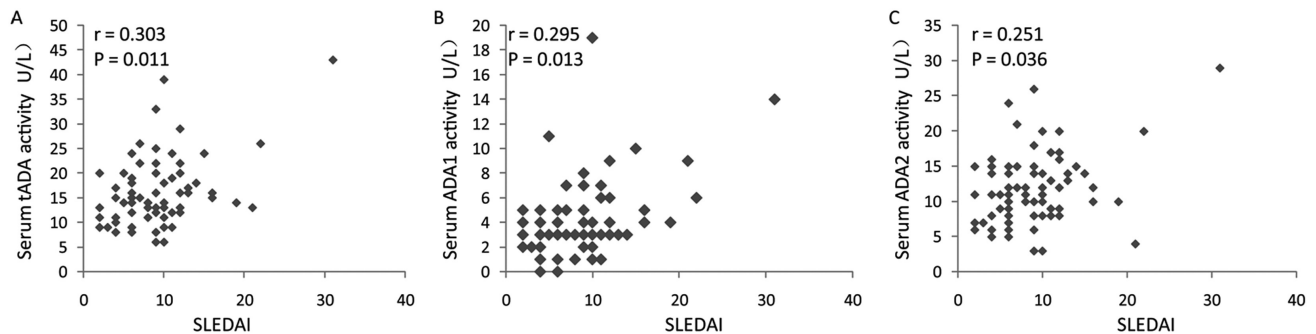


图 1 SLE 患者血清 ADA 活性水平与 SLEDAI 相关性

Fig.1 Serum ADA activity was correlated with SLEDAI

具有重要作用,在免疫系统稳态调节中扮演重要角色^[17-19]。研究显示,ADA 缺陷可导致机体发生重症联合免疫缺陷^[20-22],可利用病毒载体系统向患者注入正常 ADA 编码基因或注射 ADA 蛋白进行治疗^[23]。与之对应,ADA 活性的异常升高则可导致机体异常的炎症反应强度,破坏免疫稳态,导致免疫系统攻击自身,引起自身免疫性疾病的发生发展,多项研究报道了 ADA 活性在多种免疫相关疾病患者的血清中发生显著改变^[24-27]。

ADA 包括两种同工酶:ADA1 和 ADA2。ADA1 广泛表达于多种细胞内,机体外周循环中的 ADA1 水平较低,ADA1 缺陷可以导致重症联合免疫缺陷^[28,29]。然而与 ADA1 不同,ADA2 存在于血清中,主要由单核-巨噬细胞分泌产生,其具体作用尚不清楚^[30]。机体血清中的 tADA 活性主要由 ADA2 构成,本研究的结果也证实了这点:即血清 ADA2 活性显著高于 ADA1 活性。目前临床上使用的 ADA 活性的检测方法均为 tADA 活性测定,尚无 ADA1 和 ADA2 活性各自的直接测定方法,只能利用添加 ADA1 活性抑制剂 EHNA 的方式,分别计算 ADA1 活性和 ADA2 活性,操作较为繁琐。因此,目前 ADA 活性的相关研究大多为 tADA 研究,对同工酶的研究较少。本文以临床上常见的三种自身免疫性疾病为研究对象,分别研究了血清 tADA、ADA1、ADA2 活性对自身免疫病患者诊断和监测的意义。结果显示,SLE 患者血清 tADA 及其同工酶活性较健康对照均有显著性升高 ($P<0.05$);RA 及 AS 患者血清 tADA 和 ADA1 活性无显著改变 ($P>0.05$),ADA2 较健康对照相比,有一定的升高 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,tADA 和 ADA2 活性对 SLE 具有较好的诊断价值,但是对 RA 及 AS 无诊断意义。由此可见,尽管同为常见自身免疫性疾病,SLE 和 RA、AS 患者中免疫调控机制存在差异,后续需进行深入的机制研究进行阐明。此外,随着 SLE 疾病活动度的升高,ADA 活性也有升高趋势,这表明 ADA 活性升高可能导致 SLE 的病情进展。

综上所述,tADA 和 ADA2 可以作为 SLE 患者诊断的潜在标志物,并对 SLE 患者的疾病活动程度具有一定的指示意义。

由于目前 SLE 诊断和病情监测缺少较好的实验室指标,因此本文研究结果对于 SLE 的诊断和监测具有一定的参考价值。当然,由于目前尚无 ADA2 活性的直接测定方法,而间接测定一方面增加检测成本,另一方面还会引入人为操作误差风险,因此,tADA 活性可能更适合于临床实践应用。此外,本文的研究结果也提示:ADA 可能成为 SLE 治疗药物开发的潜在靶点。本研究纳入的自身免疫性疾病种类较少,样本数量也较少,后续我们将进一步在更多种类、更大规模的临床样本中展开检测,进一步研究 ADA 活性与自身免疫性疾病的关系。

参考文献(References)

- [1] Fontana R J, Hayashi P H, Barnhart H, et al. Persistent liver biochemistry abnormalities are more common in older patients and those with cholestatic drug induced liver injury [J]. The American journal of gastroenterology, 2015, 110(10): 1450-1459
- [2] Haskó G, Antonioli L, Cronstein B N. Adenosine metabolism, immunity and joint health[J]. Biochemical Pharmacology, 2018, 151: 307-313
- [3] Morgan S B, Frossard J P, Pallares F J, et al. Pathology and Virus Distribution in the Lung and Lymphoid Tissues of Pigs Experimentally Inoculated with Three Distinct Type 1 PRRS Virus Isolates of Varying Pathogenicity [J]. Transboundary and Emerging Diseases, 2016, 63(3): 285-295
- [4] Yu C, Xi J, Li M, et al. Bioconjugate Strategies for the Induction of Antigen-Specific Tolerance in Autoimmune Diseases[J]. Bioconjugate Chemistry, 2018, 29(3): 719-732
- [5] Dong K, Gao Z, Zhang H. The role of adenosineric pathway in human autoimmune diseases[J]. Immunologic Research, 2016, 64(5-6): 1133-1141
- [6] Hochberg M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis & Rheumatism, 1997, 40(9): 1725
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis

- classification criteria: An American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2010, 62(9): 2569-2581
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(8): 557-559
- [9] Fong L, Hotson A, Powderly J, et al. Adenosine A2A Receptor Blockade as an Immunotherapy for Treatment-Refractory Renal Cell Cancer[J]. *Cancer Discovery*, 2019, 19-980
- [10] Kjaergaard J, Hatfield S, Jones G, et al. A2A Adenosine Receptor Gene Deletion or Synthetic A2A Antagonist Liberate Tumor-Reactive CD8⁺ T Cells from Tumor-Induced Immunosuppression [J]. *The Journal of Immunology*, 2018, 201(2): 782-791
- [11] de Leve S, Wirsdörfer F, Jendrossek V. Targeting the Immunomodulatory CD73/Adenosine System to Improve the Therapeutic Gain of Radiotherapy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10
- [12] Haskó G, Linden J, Cronstein B, et al. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7(9): 759-770
- [13] Wang D, Huang S, Yuan X, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(5): 423-431
- [14] Geginat J, Vasco M, Gerosa M, et al. IL-10 producing regulatory and helper T-cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Seminars in Immunology*, 2019, 44: 101330
- [15] Wang J, Xie L, Wang S, et al. Azithromycin promotes alternatively activated macrophage phenotype in systematic lupus erythematosus via PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(11)
- [16] Sorrentino C, Hossain F, Rodriguez P C, et al. Corrigendum: Adenosine A2A Receptor Stimulation Inhibits TCR-Induced Notch1 Activation in CD8⁺ T-Cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10
- [17] Burnstock G, Boeynaems J. Purinergic signalling and immune cells [J]. *Purinergic Signalling*, 2014, 10(4): 529-564
- [18] Kutryb-zajac B, Koszalka P, Mierzejewska P, et al. Adenosine deaminase inhibition suppresses progression of 4T1 murine breast cancer by adenosine receptor-dependent mechanisms [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(12): 5939-5954
- [19] Tardif V, Muir R, Cubas R, et al. Adenosine deaminase-1 delineates human follicular helper T cell function and is altered with HIV [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1) [Epub ahead of print]
- [20] Shahbazi Z, Yazdani R, Shahkarami S, et al. Genetic mutations and immunological features of severe combined immunodeficiency patients in Iran[J]. *Immunology Letters*, 2019, 216: 70-78
- [21] Samuel C E. Adenosine deaminase acting on RNA (ADAR1), a suppressor of double-stranded RNA-triggered innate immune responses [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(5): 1710-1720
- [22] Barillo J L, Da Silva Junior C T, Silva P S, et al. Increased Cytokeratin 19 Fragment Levels Are Positively Correlated with Adenosine Deaminase Activity in Malignant Pleural Effusions from Adenocarcinomas[J]. *Disease Markers*, 2018, 2018: 1-6
- [23] Pfaller C K, Donohue R C, Nersisyan S, et al. Extensive editing of cellular and viral double-stranded RNA structures accounts for innate immunity suppression and the proviral activity of ADAR1p150 [J]. *PLOS Biology*, 2018, 16(11): e2006577
- [24] Doudkani-Fard M, Ziaee V, Moradinejad M, et al. Sensitivity and specificity of adenosine deaminase in diagnosis of juvenile idiopathic arthritis[J]. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 2014, 28: 113
- [25] Antonioli L, Fornai M, Blandizzi C, et al. Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much [J]. *Immunology Letters*, 2019, 205: 9-15
- [26] Passos D F, Bernardes V M, Da Silva J L G, et al. Adenosine signaling and adenosine deaminase regulation of immune responses: impact on the immunopathogenesis of HIV infection [J]. *Purinergic Signalling*, 2018, 14(4): 309-320
- [27] Gao Z, Li R, Wang H, et al. Diagnostic Value of Serum Adenosine Deaminase and Its Isoenzymes for Autoimmune Liver Disease [J]. *Hepatitis Monthly*, 2020, 20(1)
- [28] Cicalese M P, Ferrua F, Castagnaro L, et al. Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency: A Comprehensive Evaluation of Short- and Medium-Term Safety[J]. *Molecular Therapy*, 2018, 26(3): 917-931
- [29] Flinn A M, Gennery A R. Adenosine deaminase deficiency: a review [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2018, 13(1)
- [30] Lee P Y, Schulert G S, Canna S W, et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, 79(2): 225-231